AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

natalizumab

TYSABRI 150 mg et 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie et solution à diluer pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- **Sclérose en plaques**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- **Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond,**
- **Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.**

Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – les données initiales sur lesquelles ont reposé les évaluations des différentes spécialités, – les nouvelles données d'utilisation issues des études post-inscriptions réalisées à partir de la cohorte OFSEP et leurs limites associées, – les nouvelles données d'efficacité à plus long terme issues des phases d'extension des études pivotales, – les données de pharmacovigilance actualisées, – l'absence de donnée comparative robuste permettant de positionner les traitements entre eux dans la stratégie, **les places respectives dans la stratégie thérapeutique de SEP-R active et très active des six spécialités faisant l'objet de la présente réévaluation ne sont pas susceptibles d'être modifiées (cf. rapport de réévaluation en annexe).**

	TYSABRI (natalizumab) reste ainsi un traitement de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR[1] (cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle »). Pour rappel, sa supériorité a été établie versus placebo en termes d'activité inflammatoire et de progression du handicap confirmé à 3 mois. L'essai clinique du natalizumab a été réalisé chez des patients majoritairement naïfs de traitement et/ou atteints de SEP-RR peu actives. L'efficacité du natalizumab dans les SEP très actives ou rapidement évolutives (population de l'AMM) a reposé sur des analyses post-hoc. Le natalizumab (TYSABRI) est considéré comme très actif, mais son utilisation peut être limitée par les risques importants associés à ce médicament marqué notamment par des LEMP, zona et atteintes hépatiques. Le risque de LEMP en particulier doit être évalué tenant compte des facteurs de risques identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur et le titre d'anticorps anti JC virus. Ainsi, au-delà de deux ans, la poursuite du traitement ne doit être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risques du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient. Le choix entre les différentes molécules concernées par la présente réévaluation (cf. rapport de réévaluation en annexe) s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient. Les données d'efficacité et de tolérance à long terme de ces médicaments sont encore limitées. La pertinence de la poursuite d'un traitement par ces immunosuppresseurs chez les patients stabilisés, leur tolérance à long terme, l'amplitude de leur efficacité sur la prévention du handicap, restent à établir.
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	La Commission estime que les données fournies dans le cadre de la présente réévaluation ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 3 octobre 2018[1] et du 8 septembre 2021[2].
Population cible	La population cible est estimée à environ 8000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	➔ **Conditionnements** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[1] Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri-/-natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso [accédé le 02/04/2025]

[2] Avis de la Commission du 8 septembre 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287332/fr/tysabri-150-mg-natalizumab [accédé le 02/04/2025]

➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, la Commission maintient sa recommandation selon laquelle l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par TYSABRI (natalizumab) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

En 2018, la Commission s'est auto-saisie afin de réévaluer les médicaments indiqués dans les formes très actives ou hautement actives de SEP-R. Cette réévaluation a été motivée par le recul plus important sur ces médicaments, la disponibilité de certaines études post-inscription demandées par la CT lors de leur évaluation initiale, et par anticipation de l'arrivée de nouveaux médicaments dans la SEP-R active ou très active. Au total, 4 spécialités ont été réévaluées par la Commission : LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab). En parallèle, deux demandes d'inscription des spécialités OCREVUS (ocrelizumab) indiquée dans la SEP-R active et MAVENCLAD (cladribine) indiquée dans la SEP-R très active ont été également évaluées par la Commission.

Lors de ces évaluations, compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission a souhaité pour les quatre spécialités réévaluées LEMTRADA (alemtuzumab), GILENYA (fingolimod), ELSEP (mitoxantrone) et TYSABRI (natalizumab) ainsi que pour la spécialité évaluée OCREVUS (ocrelizumab) qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :

- les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités ;
- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ;
- et les séquences de traitements en France.

Pour répondre à cette demande, la Commission a encouragé le recours à l'OFSEP.

Aucune étude post-inscription n'a été demandée pour la spécialité MAVENCLAD (cladribine), la Commission lui ayant octroyé un service médical rendu (SMR) insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission a réitéré sa demande d'étude post-inscription lors de la seconde demande d'inscription de MAVENCLAD (cladribine) en 2020 et de l'évaluation ultérieure des inscriptions de la spécialité ZEPOSIA (ozanimod) indiquée dans la SEP-RR active ainsi que des spécialités KESIMPTA (ofatumumab), PONVORY (ponesimod) et BRIUMVI (ublituximab) indiquées dans la SEP-R active.

Un total de dix spécialités indiquées dans les formes actives de SEP-R ont ainsi fait l'objet de demandes d'études post-inscription entre 2018 et 2024.

Le présent avis a pour objet la réévaluation de six de ces dix spécialités indiquées dans les formes actives de SEP-R sur la base des études post-inscriptions fournies ainsi que des données de la littérature et données de tolérance actualisées ; il s'agit des spécialités suivantes :

- un anticorps monoclonal inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion : TYSABRI (natalizumab)
- les modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P-r) : GILENYA (fingolimod) et ZEPOSIA (ozanimod)[3]
- les anticorps anti-CD20 : OCREVUS (ocrelizumab) et KESIMPTA (ofatumumab)
- un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine : MAVENCLAD (cladribine)

A titre indicatif, les quatre autres spécialités concernées ne sont pas réévaluées compte-tenu des raisons suivantes :

- spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) : arrêt de commercialisation depuis le 17 janvier 2020

[3] A noter que la spécialité ZEPOSA (ozanimod) n'a jamais été commercialisée en France. La Commission a toutefois souhaité disposer des données la concernant.

- spécialité ELSEP (mitoxantrone) : AMM abrogée depuis le 13 juin 2022
- spécialité PONVORY (ponesimod) : le laboratoire a informé de l'absence de réalisation d'une étude post-inscription pour cette spécialité et par conséquent, aucun résultat d'étude post-inscription susceptible d'être communiqué
- spécialité BRIUMVI (ublituximab) : étude post-inscription non réalisée dans un contexte d'évaluation récente par la Commission (avis CT du 15 janvier 2025)

Toutes les données cliniques, les comparateurs, le besoin médical et les éléments pris en compte pour cette réévaluation sont disponibles dans le rapport d'évaluation « Spécialités indiquées dans la SEP-R active et très active TYSABRI, GILENYA, OCREVUS, MAVENCLAD, ZEPOSIA et KESIMPTA » de la CT daté du 14 mai 2025.

Résumé du motif d'évaluation	**Réévaluation à la demande de la CT**
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants : – Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond, ou – Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. »
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	natalizumab (L04AG03) **TYSABRI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie** – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml (CIP : 34009 550 803 8 1) **TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion** – 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 34009 569 967 7 3)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Biogen France SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	**27/06/2006** (procédure centralisée) Date des principaux rectificatifs et teneur : rectificatifs en date du 03/10/2019, 29/10/2020, 01/07/2021, 22/07/2021, 10/02/2022 et 25/01/2024 (cf. rubrique 3.3.1 du rapport de réévaluation en annexe) sur les rubriques suivantes du RCP : « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.8. Effets indésirables » et « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I

	– Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie (PRS) – Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour une administration sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse est de 300 mg toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement devra être reconsidérée soigneusement chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. Les données disponibles sur la sécurité et l'efficacité du natalizumab (perfusion intraveineuse) à 2 ans sont issues d'études contrôlées menées en double insu. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP, comme la durée du traitement, l'utilisation d'immunosuppresseurs avant l'administration du médicament et la présence d'anticorps contre le virus John Cunningham (JCV) (voir rubrique 4.4 du RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué TYSABRI (natalizumab) dans l'indication concernée et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que GILENYA (fingolimod) (**Avis du 03/10/2018**[4]).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 23 avril 2025. • Date d'adoption : 14 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

2.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les données initiales sur lesquelles ont reposé les évaluations des différentes spécialités,
- les nouvelles données d'utilisation issues des études post-inscriptions réalisées à partir de la cohorte OFSEP et leurs limites associées,
- les nouvelles données d'efficacité à plus long terme issues des phases d'extension des études pivotales,
- les données de pharmacovigilance actualisées,
- l'absence de donnée comparative robuste permettant de positionner les traitements entre eux dans la stratégie,

[4] Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri-/-natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso [accédé le 02/04/2025]

les places respectives dans la stratégie thérapeutique de SEP-R active et très active des six spécialités faisant l'objet de la présente réévaluation ne sont pas susceptibles d'être modifiées (cf. rapport de réévaluation en annexe).

TYSABRI (natalizumab) reste ainsi un traitement de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR[5] (cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle »).

Pour rappel, sa supériorité a été établie versus placebo en termes d'activité inflammatoire et de progression du handicap confirmé à 3 mois. L'essai clinique du natalizumab a été réalisé chez des patients majoritairement naïfs de traitement et/ou atteints de SEP-RR peu actives. L'efficacité du natalizumab dans les SEP très actives ou rapidement évolutives (population de l'AMM) a reposé sur des analyses post-hoc.

Le natalizumab (TYSABRI) est considéré comme très actif, mais son utilisation peut être limitée par les risques importants associés à ce médicament marqué notamment par des LEMP, zonas et atteintes hépatiques. Le risque de LEMP en particulier doit être évalué tenant compte des facteurs de risques identifiés : la durée du traitement, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur et le titre d'anticorps anti JC virus. Ainsi, au-delà de deux ans, la poursuite du traitement ne doit être envisagée qu'après évaluation du nombre de facteurs de risques du patient et réévaluation du rapport bénéfice-risque pour le patient.

Le choix entre les différentes molécules concernées par la présente réévaluation (cf. rapport de réévaluation en annexe) s'effectue en concertation avec un centre de ressources et de compétences en tenant compte des données cliniques et d'imagerie, du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences du patient.

Les données d'efficacité et de tolérance à long terme de ces médicaments sont encore limitées. La pertinence de la poursuite d'un traitement par ces immunosuppresseurs chez les patients stabilisés, leur tolérance à long terme, l'amplitude de leur efficacité sur la prévention du handicap, restent à établir.

2.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Cf. rapport de réévaluation en annexe – rubrique « 2.2. Prise en charge actuelle ».

2.3 Service Médical Rendu

- La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique grave, évolutive, et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

[5] Avis de la Commission du 3 octobre 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877334/fr/tysabri-/-natalizumab/-natalizumab-mammifere/souris/cellules-nso [accédé le 02/04/2025]

- Le rapport efficacité/effets indésirables reste :
  - important chez les patients ayant une SEP RR très active avec une sérologie JC négative ainsi que chez les patients ayant une sérologie JC positif (index faible < 0,9) et sans antécédent de traitement par immunosuppresseurs,
  - modéré chez les patients ayant une SEP RR très active avec une sérologie JC positive (index >1,5) ou un antécédent de traitement par immunosuppresseur compte tenu du profil de tolérance notamment marqué par un risque de LEMP.
- Il reste un traitement de première ou deuxième intention au regard des thérapies disponibles.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des formes très actives de SEP-RR,
- de sa prévalence estimée à 7 200 patients en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur le taux annualisé de poussées et confirmé dans les études observationnelles en 2018, sans démonstration d'un gain robuste sur la progression du handicap,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
  - de l'absence d'élément permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de vie,

TYSABRI (natalizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TYSABRI (natalizumab) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TYSABRI (natalizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

2.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données fournies dans le cadre de la présente réévaluation ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 3 octobre 2018[1] et du 8 septembre 2021[2].

2.5 Population cible

La population cible de TYSABRI (natalizumab) est celle des patients atteints de SEP-RR très active.

La population cible de TYSABRI (natalizumab) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation (avis CT du 03/10/2018) et pourrait être estimée à environ 8 000 patients.

La population cible est estimée à environ 8 000 patients.

2.6 Demande de données

Sans objet.

2.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte-tenu de la complexité de la prise en charge des SEP-R très actives, dans ces situations cliniques, la Commission maintient sa recommandation selon laquelle l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par TYSABRI (natalizumab) devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques.

© Haute Autorité de santé – mai 2025